Aus der Augenklinik der Universität Münster.
Direktor: Professor Dr. Marchesani.

Zur Kenntnis der Wirkungsweise pharmakologischer Mittel auf den Flüssigkeitswechsel des Auges bei subkonjunktivaler Injektion.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU
———— MÜNSTER (WESTF.) ————

vorgelegt von

Heinrich Schaper
aus Hillentrup i. Lippe.

1937

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert, Quakenbrück.

Referent: Professor Dr. P o o s.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Das Studium der Wirkungsweise der verschiedenen pharmakologischen Mittel auf den Flüssigkeitswechsel des Auges ist von besonderer Bedeutung für die konservative Glaukomtherapie. Da im Laufe der Zeit eine große Anzahl von chemischen Stoffen bekannt geworden ist, die in verschiedenem Maße die Fähigkeit besitzen, besonders den krankhaft erhöhten Augendruck für kürzere oder längere Zeit herabzusetzen, kommt es darauf an, den Stoff herauszufinden, der bei einer für den Patienten bequemsten und ungefährlichsten Anwendungsform bei den verschiedenen Glaukomzuständen am besten wirkt, ohne auch bei dauerndem Gebrauch schädliche Nebenwirkungen herbeizuführen.

Da die Reaktionen des Flüssigkeitswechsels pharmakologischen Mitteln gegenüber in gefäßkranken oder sonst abnormen glaukomatösen Augen sich zum mindesten in quantitativer Hinsicht anders verhalten als im gesunden Säugetierauge, so wird die Entscheidung über den Wert eines Mittels zur konservativen Glaukomtherapie nur nach sorgfältiger klinischer Beobachtung der Wirkung bei entsprechenden Krankheitsfällen gewonnen werden können, und es sind Rückschlüsse aus dem Tierexperiment auf die therapeutische Wirkung im Krankheitsfalle nur in sehr beschränktem Umfange möglich. Dieses bezieht sich besonders auf die Fragestellung des näheren Wirkungsmechanismus der Mittel auf den Augendruck, der im glaukomatösen Auge sicherlich einen zum Teil anderen Ablauf haben muß als im gesunden Tier- oder Menschenauge. Es bleibt ohne diese Annahme unverständlich, warum die Instillation eines Tropfens einer 1%igen Pilocarpin- oder Atropinlösung den Druck in normalen Augen, wenigstens soweit wir es mit den uns zur Verfügung stehenden Meßgeräten feststellen können, gar nicht beeinflußt, während glaukomkranke Augen in der Mehrzahl der Fälle auf Pilocarpin mit u. U. erheblicher Drucksenkung und in besonderen Fällen auf Atropin mit einem akuten Anfall von Drucksteigerung reagieren.

Gerade die Beobachtung von akuten Drucksteigerungen nach Instillation von Stoffen der Atropingruppe zeigt uns an, daß die Reaktion des Flüssigkeitswechsels beim Glaukom von besonderen Faktoren mit bestimmt wird, die erst durch die Erkrankung entstanden sind. Während beim normalen Auge die Atropinmydriasis die Flüssigkeitsbewegung im Kammerwinkel nicht stört, schafft aber die für das Glaukom charakteristische Abflachung der Vorderkammer solche Verhältnisse, daß im mydriatischen Zustande das Irisgewebe die Kammerbucht mehr

oder weniger vollständig verlegt und eine genügende Filtration des Kammerwassers aus dem Auge verhindert. Die umgekehrten Verhältnisse können, wenn auch nicht in erschöpfendem Umfange, für die Erklärung der drucksenkenden Wirkung des Pilocarpins beim Glaukom herangezogen werden.

Daß es sich in diesem Zusammenhange nicht um eine direkte pharmakologische Wirkung des Atropins und Pilocarpins auf den Flüssigkeitswechsel, resp. auf das den Flüssigkeitswechsel beherrschende Gefäßsystem handelt, geht daraus hervor, daß bei Glaukomaugen mit seichter Vorderkammer der Druck bei Dunkelaufenthalt (Mydriasis) stark ansteigen kann und dann bei heller Außenbeleuchtung und Lesen (Miosis) prompt wieder abfällt (Seidel [1] und Serr [2]).

Weitere Faktoren, die beim Glaukom die pharmakologische Reaktion beeinflussen, sind die veränderten Quellungszustände der Augengewebe, die veränderten Gefäßwandverhältnisse bei länger bestehendem Glaukom, überhaupt die Folgen der allgemeinen Alterungsprozesse, die veränderten Resorptionsverhältnisse bei relativer venöser Stauung des Kreislaufes, die u. U. hochgradige Steigerung der Permeabilität der Hornhaut hochgespannter Augen, wodurch z. B. sonst bei Instillation pupillomotorisch unterschwelliges Adrenalin 1 : 1000 überschwellig werden kann und nicht selten eine starke Mydriasis entsteht.

Aehnlichen Schwierigkeiten in der Deutung begegnen wir, wenn wir aus Reaktionen des Flüssigkeitswechsels normaler Augen auf pharmakologische Mittel Rückschlüsse ziehen wollen auf solche Zustände und Vorgänge, die die pathologische Drucksteigerung erzeugen. Das pharmakologische Experiment ist vielfach herangezogen worden zur Analyse derjenigen Faktoren, die den normalen Augendruck aufrecht erhalten. Hierhin gehören vor allem die Untersuchungen von Wessely (3) mit Adrenalin, Coffein und anderen die Blutmenge und den Blutdruck in den intraokularen Gefäßen vorübergehend ändernden Mittel. Ferner die Untersuchungen von Hertel (4) über die Wirkung osmotisch wirkender Substanzen auf den Augendruck, die Untersuchungen von Seidel (5) über die Steigerung und Verminderung der Produktion intraokularer Flüssigkeit durch Pilocarpin, Atropin, als deren Ursache Seidel eine Aenderung der sekretorischen Tätigkeit des Ciliarkörperepithels ansieht u. a. m.

Zum Teil wurden bei diesen Versuchen die pharmakologischen Substanzen direkt in den Glaskörper oder in die Vorderkammer oder in hohen Dosen in die Blutbahn gespritzt und so unmittelbar mit dem Erfolgsorgan resp. den Capillargefäßen in hoher Konzentration in Kontakt gebracht. Es erscheint aber nach den Untersuchungen von Poos (6, 7, 8) als sehr zweifelhaft, daß bei dieser Art von Applikation von Giftmitteln am Auge die spezifischen pharmakologischen Wirkungen, die von den Mitteln bekannt sind, als ausschlaggebende Ursache für die gemessene Reaktion des Flüssigkeitswechsels in Frage kommt.

P o o s konnte nämlich den Nachweis erbringen, daß alle Substanzen nach lokaler Applikation in solcher Konzentration, die für den Augendruck beim normalen Versuchsauge überschwellig ist, d. h. eine vorübergehende Erweichung erzeugen, gleichzeitig Veränderungen an den Geweben und Gefäßen hervorrufen, die auf eine akute Kapillarkreislaufinsuffizienz schließen lassen. Diese Veränderungen bestehen in Oedemen, starken Erweiterungen der atonisch gewordenen Kapillaren, Eiweißübertritt in das Kammerwasser, Auswanderungen von Leukozyten, Erythrodiapedesen und entzündlichen Niederschlägen an der Hornhauthinterfläche.

Diese toxische Schädigung, die am ausgesprochensten war bei direkter intraokularer Applikation, trat bei sämtlichen Mitteln mit ihren sonst sehr unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften in gleicher Weise auf, wobei die Reaktion in quantitativer Hinsicht nur von der Höhe der Dosis abhängig war. Als Ursache für die gleichzeitig auftretenden Druckschwankungen wurde die toxisch-entzündliche Aenderung der lokalen Kapillarkreislaufverhältnisse angesehen. Ganz die gleichen Veränderungen im Auge stellte P o o s (9, 10) fest nach Injektion höherer Dosen von Neutralsalzlösungen, Harnstoff, Traubenzucker, Eiweiß in die Blutbahn. Wegen der hierbei auftretenden erheblichen Kapillarwandschädigung mit Aufhebung der Impermeabilität für Bluteiweiß und -zellen konnte die nach solchen Injektionen eintretende Erweichung nicht mehr wie früher als eine osmotische Hypotonie aufgefaßt werden. Vielmehr handelt es sich nach P o o s hierbei ebenfalls um eine Hypotonie, die in gleicher Weise wie nach lokaler Applikation von kapillartoxisch wirkenden pharmakologischen Substanzen zustande kommt, durch eine schwere mit Eiweißödemen und Blutzellenauswanderung einhergehende Kapillarkreislaufinsuffizienz.

Eine rein pharmakologische Wirkung liegt nur dann vor, wenn das Mittel, so lange es in überschwelliger Konzentration gegenwärtig ist, die Zellfunktionen in Richtungen ihres physiologischen Vermögens nur in quantitativer Hinsicht ändert. Die Wirkung auf die Erfolgsorgane hört sofort auf, wenn das Mittel ncht mehr gegenwärtig oder unterschwellig ist. Dagegen liegt eine toxische Wirkung vor, wenn die Zellfunktionen in qualitativer Hinsicht geändert werden. Diese qualitative Aenderung zieht eine Kette von weiteren Reaktionen und späteren Reparationsprozessen nach sich, die noch ablaufen können, auch wenn das Mittel nicht mehr gegenwärtig ist.

Diese Verhältnisse hat P o o s gerade für die Pharmakologie des Auges als besonders bedeutungsvoll herausgestellt, denn sowohl bei der Einbringung von Substanzen in hochkonzentrierter Form in den Bindehautsack und auch ganz besonders bei der subkonjunktivalen Applikation der Mittel gelangen die Gifte in solchen Konzentrationen unmittelbar an die Gefäße, daß die toxischen Erscheinungen gegenüber den rein pharmakologischen, jedenfalls soweit es die Reaktion des

Flüssigkeitswechsels betrifft, ganz in den Vordergrund treten. Poos hat deshalb auch behauptet, daß die Reaktionen am Gefäßsystem des Auges nach subkonjunktivalen Injektionen von Gefäßmitteln und anderen Substanzen nicht in das Gebiet der Pharmakologie, sondern in das der Toxikologie gehört.

Da die verschiedensten Substanzen mit entgegengesetzten pharmakologischen Wirkungen nach der subkonjunktivalen Applikation die gleichen unspezifischen toxisch-entzündlichen Reaktionen im Inneren des Auges hervorrufen, so müßte, falls die spezifisch pharmakologischen Eigenschaften von untergeordneter Bedeutung sind, erwartet werden, daß die Reaktionen des Augendruckes sowohl nach Anwendung von einem Sympathikusreizmittel, einem Parasympathikusreiz- oder -lähmungsmittel, als nach Anwendung von Neutralsalzlösungen die gleichen sind.

Die vorliegende Arbeit hat sich zur Aufgabe gestellt, durch das Experiment nachzuprüfen, ob diese angenommenen Beziehungen tatsächlich bestehen.

Es ist von einer ganzen Reihe von Substanzen bekannt, daß sie nach subkonjunktivaler Applikation den Druck auch in normalen Augen vorübergehend erniedrigen, so vor allem vom Adrenalin, das als einziges Sympathikusreizmittel schon seit langem in der konservativen Glaukombehandlung Anwendung findet. Zur Herabsetzung des krankhaft gesteigerten Augendruckes wurde Adrenalin zuerst von Erdmann (11, 12) im Jahre 1914 unter die Bindehaut injiziert. Thiel (13, 14) hat im Jahre 1925 festgestellt, daß es sich bei der Adrenalinwirkung auf den Augendruck nicht um eine einfache Drucksenkung handelt, die quantitativ von der Dosis abhängt, sondern daß die ganze Druckschwankung mehrphasig abläuft, bis der normale Augendruck sich wieder herstellt. Unmittelbar nach der Injektion fällt der Druck für kurze Zeit steil ab, kann dann über den Ausgangsdruck hinaus steigen, woran sich eine länger dauernde Senkung anschließt, dann erhebt sich der Augendruck wieder, um danach zum 2. Male für längere Zeit abzufallen. Thiel bringt den ersten kurzdauernden Druckabfall in Verbindung mit der plötzlich einsetzenden Vasokonstriktion und glaubt weiter die hiernach in Erscheinung tretende erste hypertonische Phase mit der um diese Zeit eingetretenen Pupillenerweiterung erklären zu können. Als Ursache für die dann folgende länger dauernde tiefe Senkung wird eine Gefäßwandparalyse angenommen. Wir werden später sehen, daß diese Erklärungsversuche unbefriedigend sind, da auch nach Injektionen von Substanzen mit entgegengesetzter pharmakologischer Wirkung der gleiche typische mehrphasige Ablauf der reaktiven Druckschwankung nachweisbar ist.

Methodik.

Ich benutzte zu meinen Versuchen ausschließlich gesunde Kaninchen. In 39 Versuchen, die sich jeweils über einen ganzen Tag erstreckten, wurden fortlaufende Messungen der Druckschwankungen vorgenommen, die auftraten nach subkonjunktivalen Injektionen von typischen Sympathikusreizmitteln, Parasympathikusreiz- und -lähmungsmitteln, sowie nach Dionin, Histamin und Kochsalzlösung in verschiedener Konzentration. Die Dosis ist im einzelnen bei den Versuchen (s. u.) näher angegeben.

Um leichter und möglichst fehlerfrei tonometrieren zu können, wurden die Versuche im Somnifenschlaf der Tiere durchgeführt. Nach dem Erwachen der Tiere wurden die tonometrischen Messungen jeweils nach vorheriger Einträufelung eines Tropfens einer 2%igen Cocainlösung zur Hornhautanaesthesie vorgenommen. Kontrollversuche haben gezeigt, daß das den Schlaf unterhaltende Somnifen allein wohl den Augendruck, solange der Schlaf andauert, geringgradig herabsetzt, niemals aber eine mehrphasige Druckschwankung erzeugt, und ferner kommt das Somnifen als Fehlerquelle für die Beurteilung der uns hier gestellten Aufgaben nicht in Frage, weil alle Tiere in der gleichen Weise vorbehandelt waren. Auch das später für die Tonometrie angewandte 2%ige Cocain hat auf den Augendruck keinen nennenswerten Einfluß und darf als Fehlerquelle vernachlässigt werden, zumal es sich bei den vorliegenden Experimenten um Druckschwankungen bis zu 20—30 mm Hg handelt.

Die Lösungen wurden, nachdem die Tiere schliefen und der normale Somnifenschlaf-Augendruck gemessen war, unter die Bindehaut möglichst nahe dem Limbus corneae injiziert, und zwar jeweils 0,4 ccm der Lösungen in verschiedenen Konzentrationen.

Um die ersten schneller ablaufenden Druckschwankungen richtig zu erfassen, wurde in der ersten Stunde nach der Injektion etwa alle 5—10 Minuten tonometriert. In der nächsten Stunde wurde in der Regel jede Viertelstunde, dann jede halbe Stunde und später stündlich der Augendruck gemessen. Es ist bekannt, daß die häufige in kurzen Zeitabständen vorgenommene Tonometrie ähnlich wie eine Massage den Augendruck etwas erniedrigen kann. In den vorliegenden Versuchen kommt aber dieser mechanische Faktor ebenfalls als Fehlerquelle nicht in Frage, weil, wie Kontrollen zeigten, tonometrische Messungen mit Gewichtsbelastung von 5,5 g den Augendruck kaum ändern, auch wenn man über eine Stunde alle 5—10 Min. tonometriert. Es kommt noch hinzu, daß mit der gleichen Methode im gleichen Versuchsablauf nicht nur Drucksenkungen, sondern auch zeitlich ebenso lange dauernde Drucksteigerungen gemessen werden. Die fortlaufenden Augendruckmessungen wurden in der Regel abends nach 12stündiger Versuchsdauer abgebrochen. Am anderen Tage wurde nur noch durch vereinzelte Messungen geprüft, wann der Augendruck wieder zur Norm zurückgekehrt war.

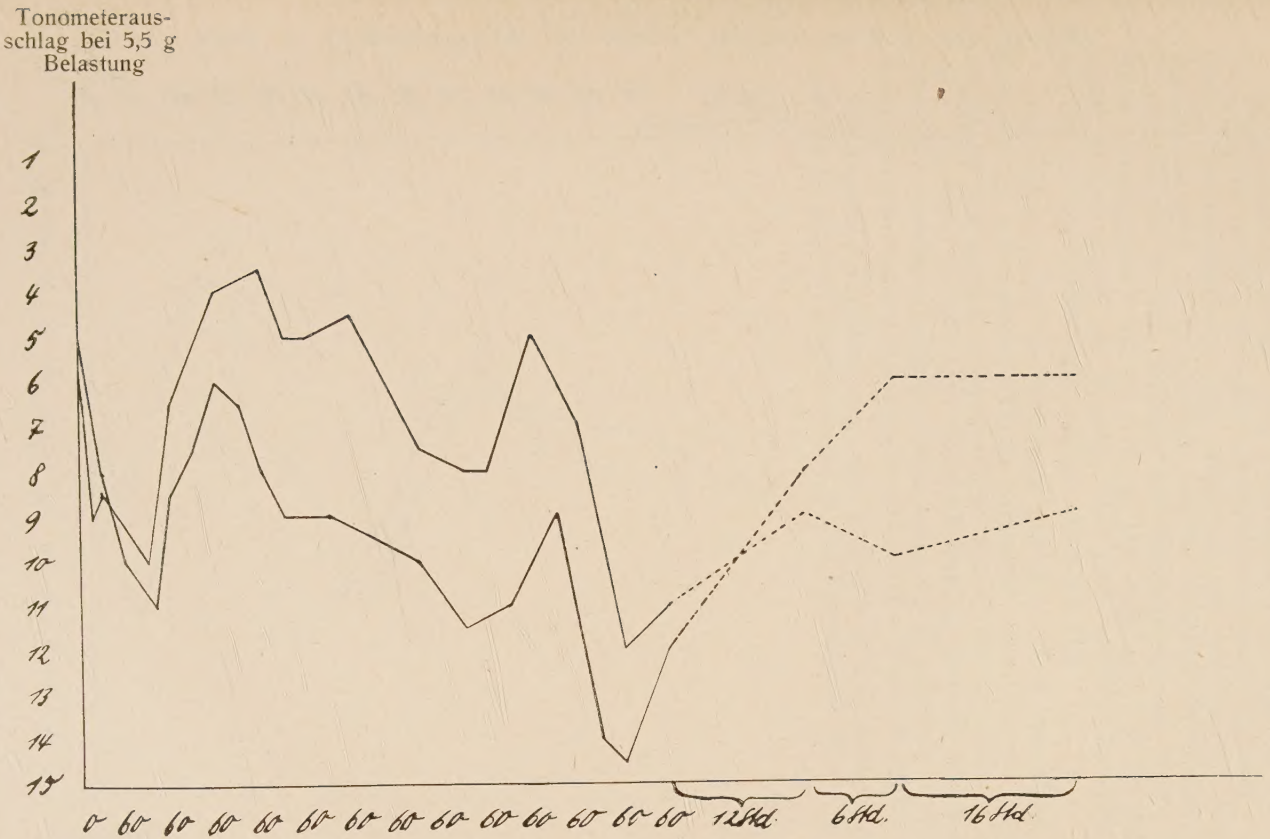
Versuchsergebnisse.

1. Die Gruppe der Sympathikusreizmittel.

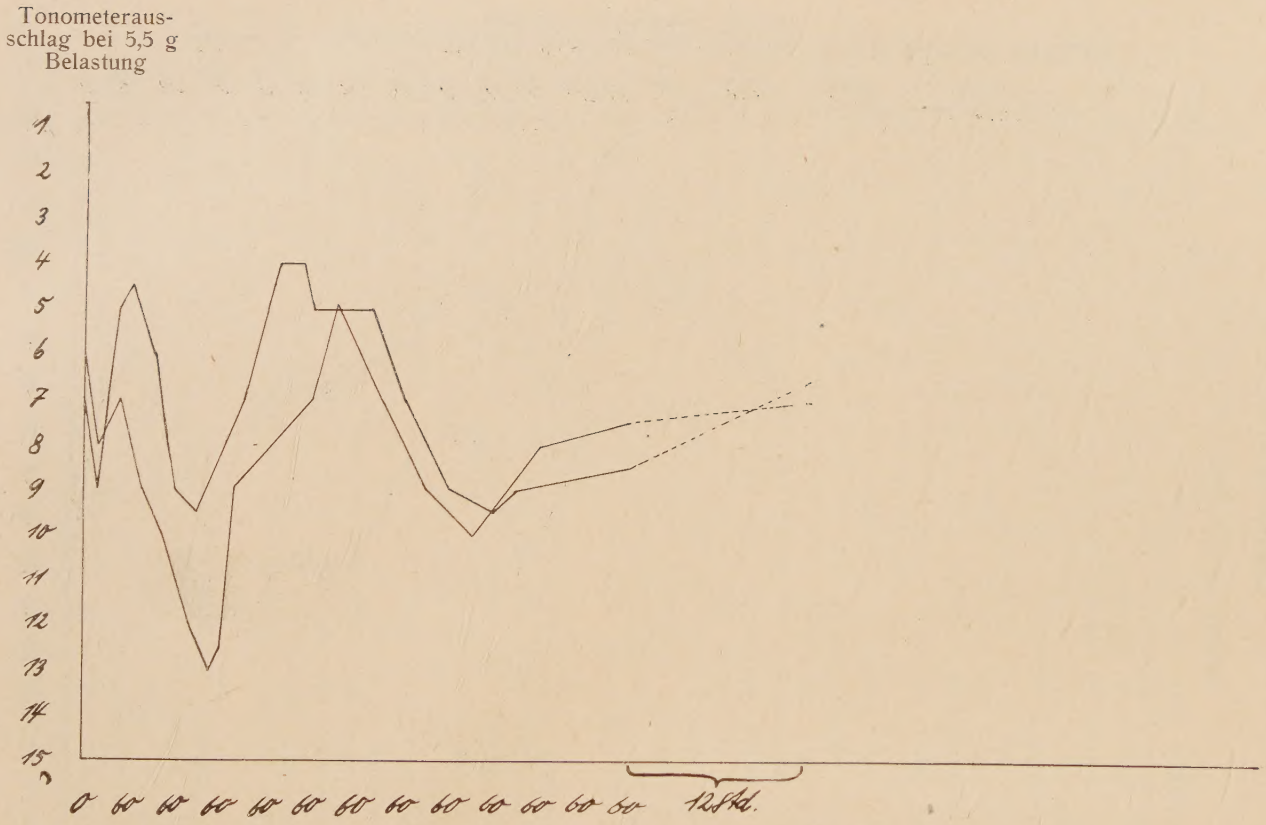
Nach einer subkonjunktivalen Injektion von 0,4 ccm **Adrenalin** 1 : 1000 fällt unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen der Augendruck sehr rasch ab. In den meisten Fällen wurde der sonst nach subkonjunktivalen Injektionen nicht vasokonstriktorisch wirkender Substanzen eintretende initiale Druckanstieg wahrscheinlich durch die plötzlich einsetzende Verengerung der intraokularen Gefäße überkompensiert, sodaß, wie auf Kurve 1 ersichtlich ist, der Augendruck in den ersten zwei Stunden fortschreitend absinkt. Daran schließt sich eine Phase des Druckanstieges für etwa 2 Stunden an, wobei der Augendruck höher werden kann als dem normalen Ausgangswert entspricht. Dann folgt ein langsamer Druckabfall über mehrere Stunden, an den sich wiederum eine länger dauernde Drucksteigerungsphase anschließt mit nachfolgendem beschleunigten Druckabfall auf den tiefsten Punkt. Diese stärkste Drucksenkung etwa nach 12 Stunden behält das Auge aber nicht bei, sondern der Druck scheint, wie Stichproben ergaben, mit ähnlichen Schwankungen, die dem Umfange nach aber kleiner werden, im Laufe der Nacht und während des folgenden Tages allmählich wieder zur Norm zurückzukehren. In einigen Fällen war der normale Augendruck am anderen Tage noch nicht wieder hergestellt. Bei den auf Kurve 1 wiedergegebenen Versuchen lagen die Ausschläge des mit 5,5 g belasteten Tonometers zwischen 3,5 und 14,5, was einem Druckunterschied von etwa 21 mm Hg entspricht.

Das Ueberraschende an diesem Untersuchungsergebnis ist, daß das Adrenalin, dessen drucksenkende Wirkung auf das Auge bekannt ist, nicht eine einfach fortschreitende Hypotonie erzeugt, aus welcher das Auge sich allmählich wieder zu normalem Druck erholt, sondern daß das Auge in typischer und zeitlich regelmäßiger Weise sehr starke Druckschwankungen durchmacht, bis der tiefste Punkt erreicht ist und dann unter ähnlichen Schwankungen wieder zur Norm zurückkehrt. Da bis zur Erreichung der tiefsten hypotonischen Phase das Auge auch starke Drucksteigerungen durchmacht, ist die Wirkung des Adrenalins auf den Augendruck in höheren Dosen, d. h. bei subkonjunktivaler Anwendung nicht nur eine vorübergehend drucksenkende, sondern auch eine vorübergehend drucksteigernde.

Dieses erklärt auch den Mißerfolg bei der klinischen Anwendung der subkonjunktivalen Adrenalininjektion bei akuten Glaukomen und chronischen Glaukomen mit hohem Druck. In diesen Fällen wurde häufig eine Verschlimmerung des Zustandes durch Adrenalin beobachtet, weswegen Adrenalin in hohen Dosen (Instillation von 2%igem L-Suprarenin = „Glaukosan“ oder Adrenalin subkonjunktival) im akuten Glaukomanfall oder sonst hochgradig inkompensiertem Glaukom nicht mehr angewandt werden soll.



Kurve 1. Augendruckkurven nach subconj. Injektion von je 0,4 ccm Adrenalin. (bei 2 verschiedenen Tieren).



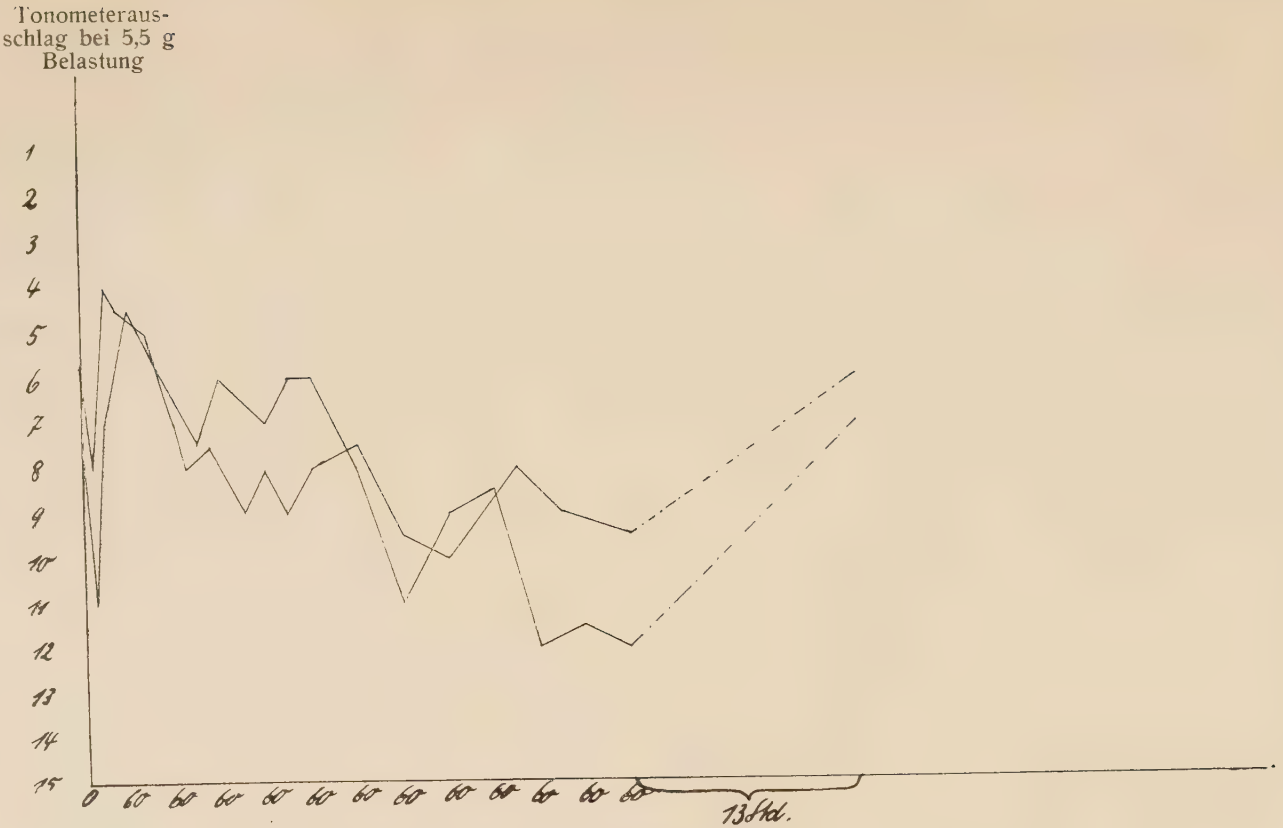
Kurve 2. Augendruckkurven nach subconj. Injektion von je 0,4 ccm Sympatol. (bei 2 verschiedenen Tieren).

Die Druckschwankungen nach subkonjunktivaler Injektion von 0,4 ccm **Sympatol** zeigten denselben Charakter wie nach Adrenalin. Die ganze Schwankungskurve zeigt, abgesehen von quantitativen Unterschieden bezüglich der Druckhöhen und der zeitlichen Verhältnisse, die gleichen Phasen bis zur Rückkehr des Augendruckes zur Norm. Bei einem Ausgangsdruck von etwa 18 mm Hg (Augendruck im Somnifenschlaf) erreicht dieser als höchsten Wert einen solchen von etwa 23 mm Hg und als tiefsten einen solchen von 6 mm Hg.

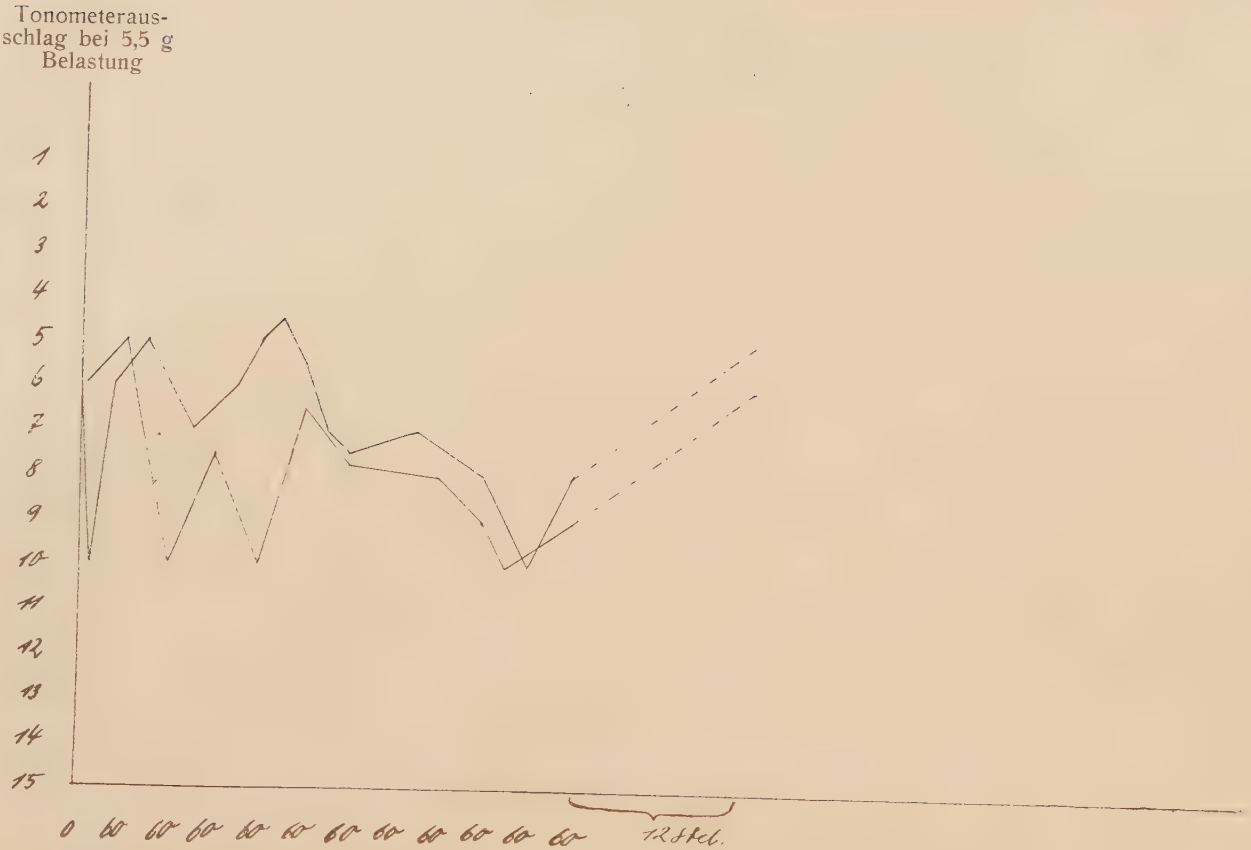
Auf Kurve 3 sind die Messungsergebnisse von 3 Versuchen mit **Corbasil** (0,4 ccm subkonjunktival) dargestellt. Auch hierbei konnte, abgesehen von einigen unregelmäßigen Zacken, zur Hauptsache derselbe Typ der mehrphasigen Druckschwankung festgestellt werden. Auch nach Corbasil alternieren Steigerungen des Druckes, die über den Ausgangsdruck hinausgehen können mit starken Drucksenkungen.

Ein ähnliches Verhalten zeigt der Augendruck nach subkonjunktivalen Injektionen von **Oxin** (s. Kurve 4) und **Ephetonin** (s. Kurve 5).

Kurve 3. Augendruckkurven nach subconj. Injektion von 0,4 ccm Corbasil. (bei 2 verschiedenen Tieren).



Kurve 4. Augendruckkurven nach subconj. Injektion von je 0,4 ccm Oxin. (bei 2 verschiedenen Tieren).



Kurve 5. Augendruckkurven nach subconj. Injektion von 0,4 ccm Ephetonin.

2. Parasympathikusreiz- und -lähmungsmittel.

Die Versuche mit der Gruppe der Sympathikusreizmittel hatten ergeben, daß nicht nur das Adrenalin, dessen drucksenkende Wirkung bekannt war, sondern auch die übrigen in dieser Arbeit erstmalig daraufhin systematisch untersuchten Sympathikusreizmittel in ähnlicher Weise den Augendruck beeinflussen und in eigentümlicher Weise den Flüssigkeitswechsel vorübergehend so stören, daß Phasen von reaktiver Drucksteigerung und starker Drucksenkung miteinander abwechseln.

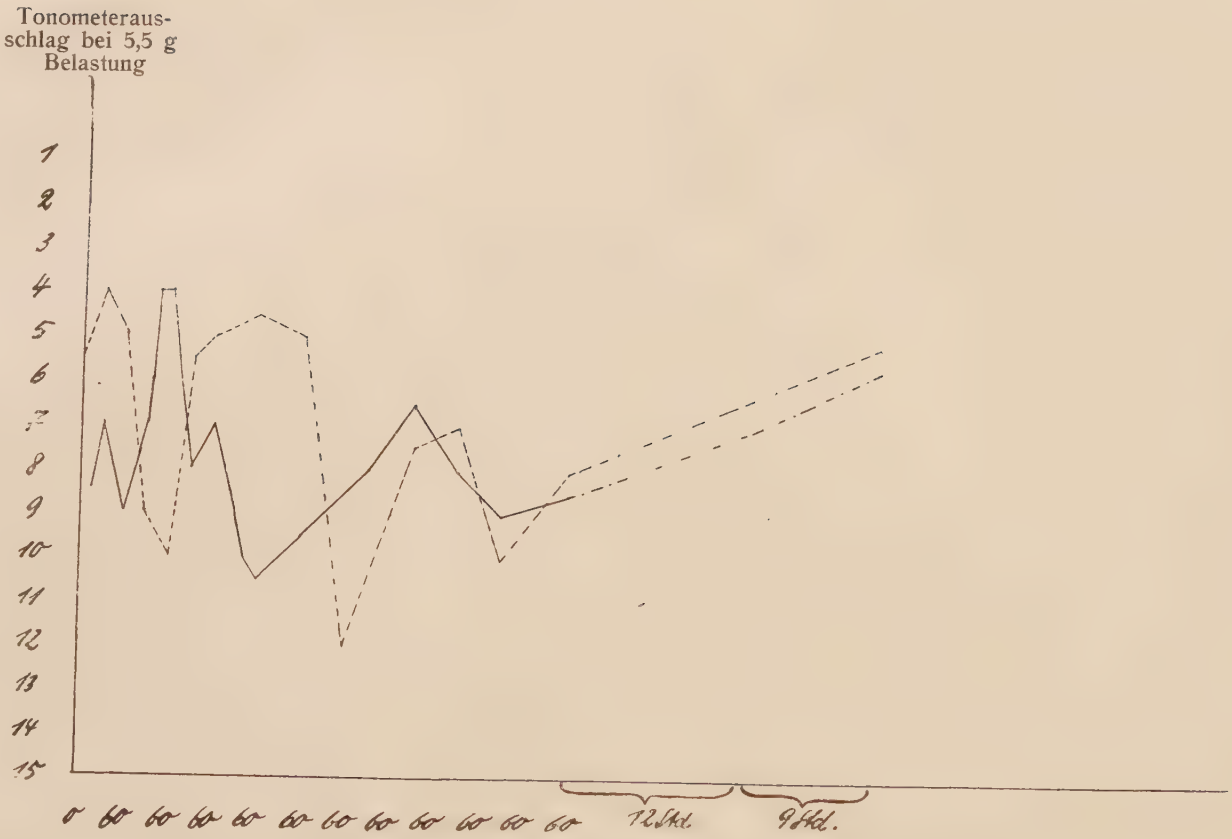
Es lag zunächst nahe, diese eigentümliche Wirkung auf den Augendruck den pharmakologischen Eigenschaften dieser Mittel als Sympathikusreizmittel zuzuschreiben. Es stellte sich jedoch heraus, daß andere Mittel mit ganz anderen pharmakologischen Eigenschaften, deren Wirkung auf den Augendruck zur Kontrolle ebenfalls geprüft wurde, eine ganz gleichartige mehrphasige Augendruckschwankung zu erzeugen imstande waren. So traten ganz ähnliche alternierende Drucksteigerungen und Drucksenkungen auf nach einer subkonjunktivalen Injektion des kapillargiftigen und parasympathisch-reizenden **Histamin** 1 : 1000 und nach Injektion von 2%igem **Dionin** (s. Kurve 6).

Selbst Gifte, die in ihrer pharmakologischen Wirkung ganz entgegengesetzt sind, wie das parasympathikusreizende **Pilocarpin** und das parasympathikuslähmende **Atropin** verhalten sich, wie auf Kurve 7 ersichtlich ist, nach subkonjunktivaler Injektion in ihrer Wirkung auf den Augendruck gleichartig und erzeugen in ähnlicher Weise wie die Sympathikusreizmittel die gleichen großen Druckschwankungen.

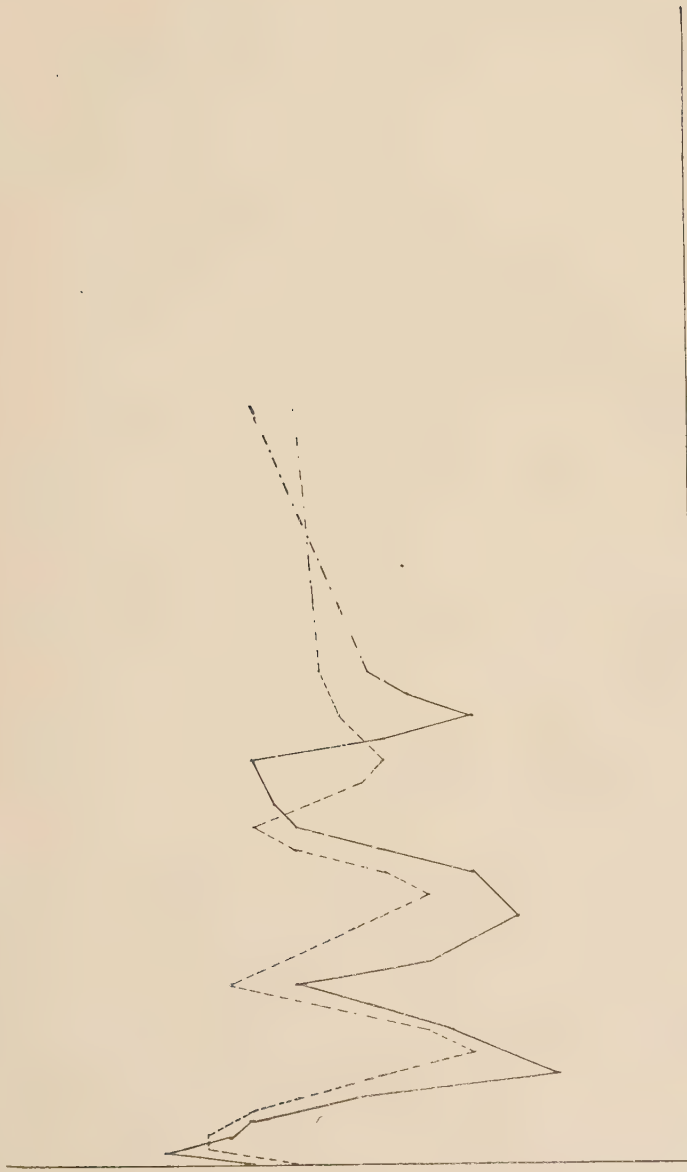
Während bei den Sympathikusreizmitteln die Druckschwankung mit einem plötzlichen Druckabfall (vasokonstriktorische Phase) beginnt, kommt es nach Injektionen von anderen Mitteln (Histamin, Pilocarpin, Atropin, Na Cl) erst zu einem initialen Druckanstieg, an den sich aber sehr bald ein starker Druckabfall anschließt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Druckreaktion überhaupt und die typische Art und Weise des mehrphasigen Druckablaufes bis zur Wiederherstellung des normalen Augendruckes, wenn überhaupt, so nur in geringem Maße von der pharmakologischen Eigenschaft des subkonjunktival injizierten Mittels abhängt. Die gleichartige Wirkung auf den Flüssigkeitswechsel kann aber nur erzeugt werden durch eine von sämtlichen Substanzen in ähnlicher Weise auf das intraokulare Gefäßsystem ausgeübte Einwirkung. Diese wird erblickt in der unspezifischen toxischen Gefäßwirkung, die allen diesen Substanzen bei unmittelbarer Einwirkung auf die Gefäßwände in hoher Konzentration anhaftet.

Es sollen im Folgenden noch Beweise dafür erbracht werden, daß nach subkonjunktivalen Injektionen von pharmakologischen Substanzen bei den Reaktionen im Auge sich die unspezifischen toxischen Wirkungen vor den spezifischen rein pharmakologischen Wirkungen ganz in den Vordergrund schieben.



Kurve 6. Augendruckkurven nach subconj. Injektion von 0,4 ccm Histamin 1 : 1000 (———) und 0,4 ccm Dionin 2%ig (- - - - - - -).



Kurve 7. Augendruckkurven nach subconj. Injektion von 0,4 ccm Pilocarpin 2%ig (—·—·—) und nach subconj. Injektion von 0,5 ccm Atropin 2%ig (- - - - -).

3. Die Wirkung von Na Cl-Injektionen.

Daß eine subkonjunktivale Kochsalzinjektion eine starke vorübergehende Einwirkung auf den Flüssigkeitswechsel des Auges hat, ist schon länger bekannt. Wessely hat 1908 die anfängliche reaktive Drucksteigerung nach subkonjunktivaler Injektion von 1 ccm einer 5%igen Na Cl-Lösung näher studiert (manometrische Registrierung des Druckablaufes über 2 Stunden nach Einführung einer Manometerkanüle in die Vorderkammer des Kaninchenauges). Gleichzeitig hat er Parallelmessungen des Eiweißgehaltes im Kammerwasser und der zeitlichen Verhältnisse der Abnahme der Na Cl-Konzentration in der subkonjunktivalen Flüssigkeit vorgenommen. Unmittelbar nach der Injektion wird die Semipermeabilität der intraokularen Kapillaren aufgehoben, und es tritt Eiweiß in das Kammerwasser über. Mit dem Eiweißgehalt im Kammerwasser steigt der Augendruck parallel an und sinkt nach 15—20 Min. ziemlich steil wieder ab, trotzdem der Eiweißgehalt zunächst hoch bleibt und die Na Cl-Konzentration der subkonjunktivalen Injektionsflüssigkeit schnell abnimmt. Um diese Zeit läßt sich aber histologisch eine lokale Kreislaufinsuffizienz mit Stasen, Oedembildungen und Blutungen nachweisen, die, wie Poos annimmt, die drucksteigernde Wirkung des hohen extravaskulären Eiweißspiegels überkompensieren kann. Mit dem Sinken des lokalen kapillaren Blutdruckes sinkt auch die Flüssigkeitsproduktion, während die Resorptionsverhältnisse sich günstiger gestalten. In seiner grundlegenden Arbeit (1908) hat Wessely eine solche Aenderung der lokalen Blutdruckverhältnisse in Betracht gezogen: „Es bleibt demnach kaum etwas anderes übrig als anzunehmen, daß es sich um eine besondere, im einzelnen noch nicht näher zu übersehende Differenz zwischen der Flüssigkeitsproduktion und -abfuhr handelt, die der reaktiven Hyperämie eigen ist und die wahrscheinlich auf den Druckverhältnissen innerhalb der Arterien und Venen beruht".

Die Wirkung von 10- bis 20%igem Na Cl ist bei lokaler Applikation bei manchen Augenkrankheiten erfahrungsgemäß sehr günstig. Es wird z. B. zur konservativen Behandlung der Netzhautablösung angewandt und beschleunigt die Resorption von Glaskörperblutungen und anderen Trübungen im Glaskörper. Als Mittel zur Herabsetzung des krankhaft gesteigerten Augendruckes hat es sich nicht einbürgern können, weil die Wirkung auf den Augendruck unberechenbar ist und jedenfalls anfänglich länger dauernde Drucksteigerungen auftreten können.

Meine systematischen Untersuchungen über die Beeinflussung des Augendruckes durch subkonjunktival injizierte Kochsalzlösungen in verschiedenen Konzentrationen ergaben zunächst die bemerkenswerte Tatsache, daß es von der gewählten Konzentration abhängt, ob nur eine Drucksteigerung oder auch tiefe Drucksenkungen, die mit Druckerhebungen alternieren, auftreten.

In sämtlichen Versuchen, in denen 20%ige Kochsalzlösung injiziert

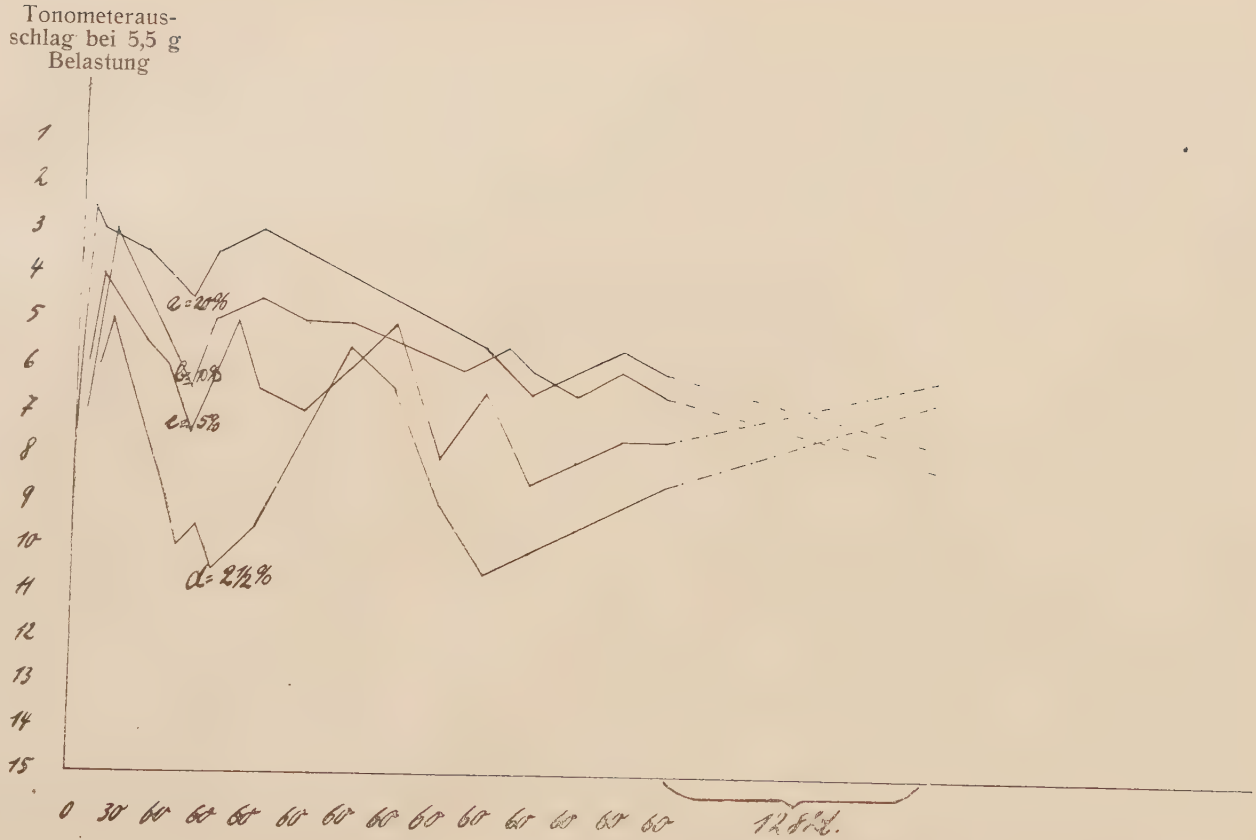
wurde, stieg der Augendruck stark an und blieb dann über mehrere Stunden über die Norm gesteigert, worauf er dann allmählich wieder zur Norm zurückkehrte, ohne eine vorübergehende Senkung unter den Ausgangspunkt gezeigt zu haben. Aehnlich verhielt sich der Augendruck nach Injektion der 15%igen Lösung. Die 10%ige Lösung erzeugte ebenfalls noch starke Drucksteigerung, allerdings mit Senkungsschwankungen, die aber nicht immer den Ausgangsdruckwert unterschritten, und die Druckkurve bewegte sich im allgemeinen in einem erhöhten Niveau. Durch 5%ige Kochsalzlösung ist der initiale Druckanstieg schon schwächer und nach mehrfachem Auf und Ab fällt der Augendruck allmählich unter die Norm und kehrt dann wieder, allmählich aufsteigend, zum Ausgangspunkt zurück. Bei noch niedrigerer Konzentration überwiegt schließlich ganz die drucksenkende Wirkung Wie Kurve 8 zeigt, reagierte das Auge auf 0,4 ccm der 2½%igen Na Cl-Lösung nur nach einem geringgradigen und kurzdauernden Druckanstieg mit einer tiefen Senkung des intraokularen Druckes mit nachfolgenden typischen großen Druckschwankungen, ähnlich wie bei der Reaktion auf die oben erwähnten pharmakologischen Mittel.

Die Ergebnisse der Versuche mit Kochsalzlösungen in verschiedener Konzentration ergaben also, daß die Art der Druckreaktion im Auge weitgehend abhängig ist von der gewählten Konzentration.

Ferner zeigen sie, daß der Ablauf der Druckschwankung im Auge, wenigstens bei Anwendung der niedrigeren Konzentrationen eine sehr große Aehnlichkeit aufweist mit dem Ablauf der Druckschwankungen nach Injektion der verschiedensten pharmakologischen Mittel.

Diese Beobachtungen stützen die oben gemachte Annahme, daß die Druckreaktion in Form der typischen mehrphasigen großen Schwankungen nicht erzeugt wird durch spezifische pharmakologische Wirkungen der Mittel, sondern die Folge einer unspezifischen toxischen Gefäßwandschädigung mit entsprechender vorübergehender Alteration des lokalen Blutkreislaufes im Auge ist.

Daß die Schädigung der Kapillarwände beim Kochsalz um so stärker sein wird, je höher die gewählte Konzentration war, ist einleuchtend, und man darf hierbei wohl den osmotischen Faktor als schädigenden Reiz ansprechen. Dieser chemisch-physikalische Faktor wird bei den pharmakologischen Mitteln ebenfalls mitbestimmend sein für die quantitativen Verhältnisse der Druckreaktion. Bei den pharmakologischen Körpern steht aber eine kapillartoxische Wirkung, die unabhängig ist von der gleichzeitigen Mitwirkung chemisch-physikalischer Reize, ganz im Vordergrunde. Dieses ist nicht nur erkennbar aus der sehr starken Wirkung einer isotonischen Adrenalinlösung 1 : 1000 auf den Augendruck, sondern die den verschiedenen pharmakologischen Mitteln in verschieden starkem Maße zukommende kapillartoxische Wirkung ergibt sich besonders eindrucksvoll aus der histologischen Untersuchung der mit den entsprechenden Mitteln vorbehandelten Augen.



Kurve 8. Augendruckkurven nach subconj. Kochsalzinjektionen verschiedener Konzentrationen. Im Versuch a, b, c und d je 0,4 ccm der entsprechenden Lösung.

4. Das histologische Bild der vorübergehenden Kreislaufstörung im Auge nach subkonjunktivalen Injektionen verschiedener Mittel.

In den Jahren 1930, 1931 und 1932 hat P o o s erstmalig histologisch sichtbare Veränderungen beschrieben, die nach Einwirkung der verschiedensten Substanzen dann im Auge auftraten, wenn die angewandte Dosis für den Druck am normalen Auge überschwellig war, d. h. überhaupt eine Druckreaktion auftrat. Die beschriebenen Veränderungen gleichen ganz den Gewebsveränderungen bei einer akuten Entzündung.

P o o s nahm an, daß die angewandten Gifte zu einer toxischen Schädigung der Kapillarwände führen, die hierdurch ihre Semipermeabilität einbüßen. Die Folge ist das Oedem, das sich besonders stark in den Ciliarkörperfortsätzen ausbildet, die zu unförmlichen großen Blasen aufquellen können; ferner an den regelmäßig im histologischen Schnitt anzutreffenden Eiweißgerinnseln in der Vorderkammer. Die Kapillaren und Venolen sind stark erweitert und vielfach mit plasmaarmen Blutmassen gefüllt (Praestasen). In anderen Gefäßen sieht man starke Anschoppung von Leukozyten, diese wandern stellenweise in größeren Mengen aus und sammeln sich am Boden der Vorderkammer oder schlagen sich mit Eiweißgerinnseln an der Hornhauthinterfläche nieder (Präcipitate). Aber auch die roten Blutkörperchen treten bei Anwendung von manchen Giften aus den Kapillaren aus, sodaß auch in den Ciliarfortsätzen größere Haemorrhagien im Gewebe angetroffen werden können.

Auch nach subkonjunktivalen Kochsalzinjektionen und vor allem auch nach Injektionen von Neutralsalzen, Zuckerlösungen, Harnstoff usw. in größeren Mengen in die Blutbahn werden im Auge die Folgen einer direkten Kapillarwandschädigung (Eiweißödem und Auswanderung von Blutzellen) sichtbar. Die gleichzeitig hierbei auftretende Erweichung der Augen kann wegen Aufhebung der Semipermeabilität der Kapillarwände nicht auf osmotischem Wege erfolgen, sondern P o o s nimmt an, daß die reaktive Druckschwankung eine direkte Folge der akuten lokalen Kapillarkreislaufstörung im Auge ist.

Um zu prüfen, ob die Folgen einer toxischen Kapillarwandschädigung nach subkonjunktivaler Injektion auch der Mittel histologisch nachweisbar sind, die in dieser Arbeit bezüglich ihrer Wirkung auf den Augendruck geprüft wurden, habe ich jeweils nach 6—10 Stunden die vorbehandelten Augen, die aber nicht zu Druckversuchen benutzt worden waren, enukleiert, in üblicher Weise fixiert und histologisch verarbeitet.

Es zeigte sich, daß alle von mir injizierten Substanzen bei den gleichen Dosen, wie sie zu den Druckversuchen angewandt wurden, Veränderungen in den gefäßführenden inneren Augengeweben erzeugten, die nur entstehen können durch eine starke toxische Schädigung der Kapillaren.

Auf Abb. 1 sieht man die nach subkonjunktivaler Adrenalininjektion auftretende mächtige ödematöse Aufquellung sämtlicher Ziliarfortsätze, die sich in ihrer Gesamtheit der Linsenform anschmiegen, die Iris nach vorn drängen und so zur Abflachung der Vorderkammer führen. In der Vorderkammer sieht man geronnene Eiweißmassen (rechts unten), die an der Hornhauthinterfläche anhaften.

Abb. 1.

Auf Abb. 2 und 3 sieht man die ähnlichen Wirkungen des Sympatols, und zwar ein mächtiges Oedem des Ciliarkörpers und Eiweißniederschläge mit Zellbestandteilen (Leukozyten) an der Hornhauthinterfläche. Diese feinen Präzipitate sind auch klinisch an der Spaltlampe sichtbar und verschwinden meistens am 2.—3. Tage, um welche Zeit der akute toxische Kreislaufstörungsprozeß wieder beginnt abzuklingen.

Abb. 2.

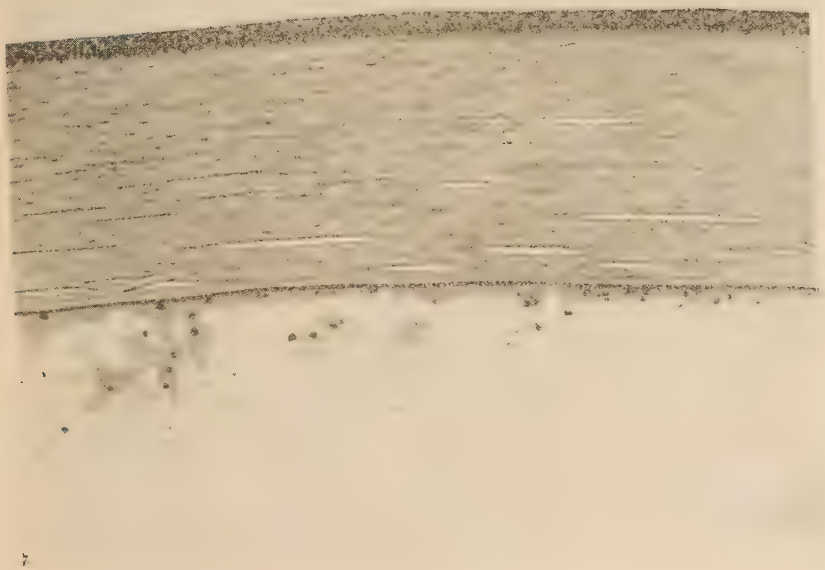


Abb. 3.

Ganz die gleichen Veränderungen trifft man auch in den mit Orasthin, Icoral und Tyramin vorbehandelten Augen an (Abb. 4, 5, 6).

Auf Abb. 5 (Icoral) sieht man in großen Mengen die Ausbildung sog. Greeff'scher Blasen, das sind blasenförmige Vortreibungen des Epithels, wie man sie bei den verschiedensten akuten Entzündungen des Auges ebenfalls anzutreffen pflegt. — Auf Abb. 6 (Wirkung nach Tyramin) sind solche Greeff'sche Blasen bei stärkerer Vergrößerung wiedergegeben. Man sieht auch gleichzeitig die stark erweiterten kleinen Blutgefäße in den ödematös durchtränkten Ciliarkörperfortsätzen.

Abb. 4.

Abb. 5.

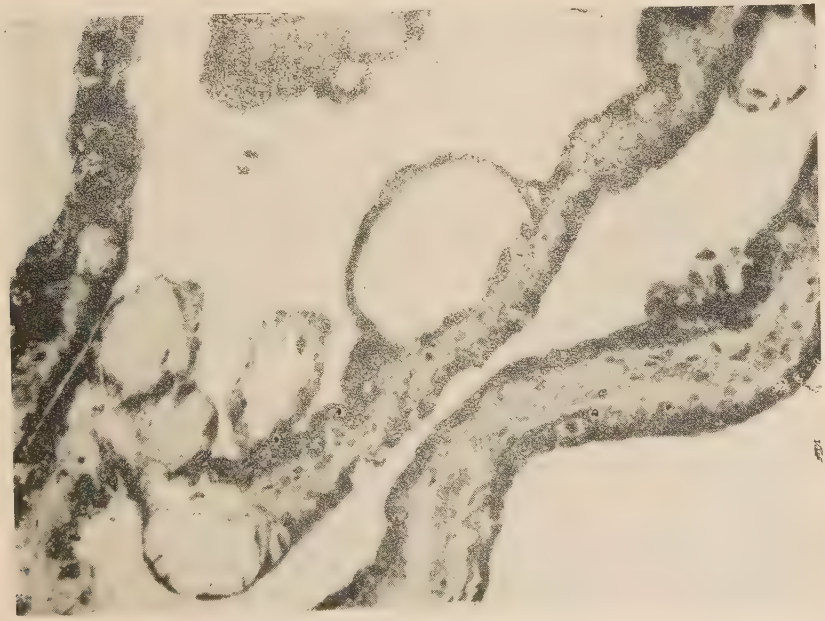


Abb. 6.

Zusammenfassende Schlußbetrachtungen.

1. In der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich der Verf. mit besonderen Fragen, die mit den noch nicht in befriedigender Weise gelösten Problemen des Mechanismus der augendrucksenkenden Wirkung pharmakologischer Mittel zusammenhängen.

Einleitend wird in allgemeinen Erörterungen auf diese Fragen der pharmakologischen Wirkungen am Auge, insbesondere im Hinblick auf die Beeinflussung des Flüssigkeitswechsels eingegangen. Hierbei wurde ein Gesichtspunkt, der für das Verständnis der augendrucksenkenden Wirkung lokal angewandter Substanzen von großer Bedeutung ist, und der zum leitenden Gedanken für die ganze vorliegende Arbeit wurde, besonders herausgestellt, nämlich der prinzipielle Unterschied einer spezifischen, rein pharmakologischen (Nerv-Muskel)-Wirkung (quantitative Aenderung der normalen Zellfunktionen) und der in weitgehendem Maße unspezifischen pharmakotoxischen Wirkung (qualitative Aenderung der Zellfunktionen, Funktionsschädigung). — Diese Unterscheidung ist mit allen ihren Folgerungen gerade im Hinblick auf die Fragen nach dem Mechanismus der Beeinflussung des Flüssigkeitswechsels des Auges von grundsätzlicher Bedeutung, da bei den üblichen Applikationsmethoden die lokale Giftanwendung am Auge (Instillation der Mittel in höherer Konzentration in den Bindehautsack und besonders die subkonjunktivale Injektion der Substanzen) neben der spezifisch-pharmakologischen Wirkung eine toxische Schädigung des Gefäßsystems mit eingreifender Störung der Kapillarwandfunktionen nachweisbar wird.

2. Dieser Faktor wurde in der vorliegenden Arbeit besonders im Hinblick auf die Beeinflussung des Augendruckes nach subkonjunktivalen Injektionen in Betracht gezogen und es wurde als Arbeitshypothese die Annahme gemacht, daß nach subkonjunktivaler Anwendung der Mittel die reaktiven Schwankungen des Augendruckes weniger die Folgen einer pharmakologischen Wirkung auf die den Flüssigkeitswechsel normalerweise regulierenden Erfolgsorgane (Nerven, Gefäße, innere Augenmuskeln, Ciliarkörperepithelien) sind, sondern zur Hauptsache Folgeerscheinungen einer durchgreifenden und auch histologisch nachweisbaren lokalen, toxischen Kapillarkreislaufschädigung im Auge darstellen.

3. Hieraus ergaben sich als praktisch zu lösende Aufgaben:

a) Die Beobachtung und fortlaufende quantitative Messung des Ablaufes einer reaktiven Augendruckschwankung nach subkonjunktivalen Injektionen.

b) Der experimentelle Nachweis, wie weit subkonjunktival injizierte Substanzen mit ganz verschiedenen pharmakologischen Wirkungen und auch die Neutralsalzlösungen eine gleichgeartete oder andersartige Druckreaktion im Auge erzeugen.

c) Der histologische Nachweis morphologisch sichtbarer Veränderungen als Ausdruck einer toxischen Gefäßschädigung nach subkonjunktivaler Applikation der geprüften Substanzen.

4. In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal in systematischer Weise über 12 Stunden und länger die Augendruckreaktion nach subkonjunktivaler Injektion der verschiedensten Mittel mit dem Tonometer in regelmäßigen Zeitabständen gemessen. In keinem Falle ergab sich nur eine Drucksenkung oder nur eine Drucksteigerung, sondern immer handelte es sich um einen mehrphasigen Ablauf der reaktiven Druckschwankung, bei dem Drucksenkungen und Wiederanstiege in typischer Weise alternieren. Diese Schwankungsperioden des Augendruckes, deren Amplitude, wie aus den der Arbeit beigegebenen Druckkurven hervorgeht, allmählich kleiner werden, waren nach subkonjunktivaler Injektion von Adrenalin 1 : 1000 bekannt.

5. Die Prüfung einer Reihe weiterer Sympathikusreizmittel ergab ein sehr ähnliches Verhalten des Augendruckes nach subkonjunktivaler Anwendung.

6. Ferner zeigte sich, daß auch nach subkonjunktivalen Injektionen von Reiz- und Lähmungsmitteln des Parasympathikus (Pilokarpin, Atropin) reaktive Augendruckschwankungen von sehr ähnlichem Typ gemessen werden konnten.

7. Bei den subkonjunktivalen Na Cl-Injektionen war das Kurvenbild der Druckreaktion weitgehend abhängig von der gewählten Konzentration der Na Cl-Lösung. Bei Anwendung hoher Konzentrationen (20proz. Lösung) konnte der Augendruck sehr stark ansteigen, sich über mehrere Stunden auf einem hohen Niveau halten, um dann allmählich wieder zur Norm abzufallen.

Bei Anwendung niedriger Konzentrationen (z. B. der 2,5prozentigen Lösung) traten dagegen wieder Druckschwankungen auf, die hinsichtlich ihrer Amplituden und zeitlichen Verhältnisse eine große Aehnlichkeit mit den Druckschwankungen nach subkonjunktivaler Anwendung von Sympathikusreizmitteln besitzen.

8. Die fortlaufenden Druckmessungen ergaben also nach subkonjunktivaler Injektion der verschiedenen Mittel (Sympathikusreizmittel, Parasympathikusreiz- und -lähmungsmittel, Dionin, Histamin, Na Cl-Lösungen) keine einfache Aenderung des Augendruckes im Sinne einer Drucksteigerung oder Drucksenkung, sondern immer typische große Druckschwankungen, und bei allen Mitteln war der Ablauf der mehrphasigen Druckreaktion bis zur Rückkehr zur Norm ein sehr ähnlicher.

Es wird daher angenommen, daß die Druckreaktionen im Auge nach subkonjunktivalen Injektionen nicht oder nur zum geringen Teile von den spezifischen pharmakologischen Eigenschaften der angewandten Mittel abhängig sind, sondern daß es sich hierbei um die Folgen von

unspezifischen, pharmakotoxischen Wirkungen auf den Kapillarkreislauf handelt.

9. Die intraokulare kapillartoxische Wirkung subkonjunktival injizierter Substanzen wurde durch die histologische Untersuchung der vorbehandelten Bulbi nachgewiesen und an Hand beigefügter Photogramme beschrieben.

10. Für die klinische Anwendung subkonjunktivaler Injektionen zur Beeinflussung des Flüssigkeitswechsels am Auge ist es wichtig zu wissen, daß alle Mittel in stärkerer, d. h. den Augendruck beeinflussender Konzentration diesen nicht in einer Richtung ändern, sondern daß sich an eine vorübergehende Senkung eine Drucksteigerung anschließt, die recht erheblich sein kann, und daß sich diese Schwankungen mehrfach mit kleiner werdenden Amplituden wiederholen.

Hierdurch erklärt sich z. B. auch die ungünstige Wirkung einer subkonjunktivalen Adrenalin- oder Na Cl-Injektion beim Glaukom mit hohem Druck, bei welchem nicht selten eine weitere akute Drucksteigerung bis zur Inkompensation (Haemostase) beobachtet worden ist.

Literaturverzeichnis.

1. **Seidel, E.**: Zur Methodik der klinischen Glaukomforschung. Arch. f. Ophth. Gräfe Bd. 119, S. 15, 1927.

2. **Serr, K.**: Zur Mechanik der Augendruckschwankungen beim primären Glaukom. 45. Ber. d. ophth. Ges. Heidelberg, S. 22, 1925.

3. **Wessely, K.**: Ueber die Wirkung des Suprarenins auf das Auge. 28. Ber. d. ophth. Ges. Heidelberg, S. 72, 1900.
   — Experimentelle Untersuchungen über Reizübertragungen von einem Auge zum andern. v. Gräfes Arch. f. Ophth. Bd. 50, S. 143, 1900.
   — Experimentelle Untersuchungen über den Augendruck, sowie über qualitative und quantitative Beeinflussung des intraokularen Flüssigkeitswechsels. v. Gräfes Arch. f. Ophth. Bd. 60, S. 1—48 und 97—160, 1908.
   — Zwei kurze experimentell-physiologische Mitteilungen. b) Der Vorderkammerersatz im menschlichen Auge. 42. Ber. d. Ophth. Ges. Heidelberg, S. 30, 1920.
   — Bemerkungen zu einigen Streitfragen aus der Lehre vom intraokularen Flüssigkeitswechsel. Arch. f. A., Bd. 88, S. 217, 1921.
   — Die Methode der Kammerwasseruntersuchung und der Kammerersatz bei Mensch und Versuchstier. Arch. f. A., Bd. 93, S. 184, 1923.

4. **Hertel, E.**: Ueber die Abhängigkeit des Augendrucks von der Blutbeschaffenheit. v. Gräfes Arch. f. Ophth. Bd. 88, S. 197, 1914.
   — Klinische Untersuchungen über die Abhängigkeit des Augendrucks von der Blutbeschaffenheit. v. Gräfes Arch. f. Ophth. Bd. 90, S. 309, 1915.

5. **Seidel, E.**: Weitere experimentelle Untersuchungen über die Quelle und den Verlauf der intraokularen Salzströmung. IV. Mitteilung. Die Filtrationsfähigkeit, eine wesentliche Eigenschaft der Skleralnarben nach erfolgreicher Elliot'scher Trepanation. v. Gräfes Arch. f. Ophth. Bd. 104, S. 158, 1921.

6. **Poos, Fr.**: Ueber morphologische Veränderungen bei pharmakologischen Reaktionen am Auge. 48. Ber. d. ophth. Ges. in Heidelberg, S. 120, 1930.

7. **Derselbe**: Ueber toxisch-entzündliche Wirkungen einiger unserer gebräuchlichen Alkaloide am Auge. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 86, S. 171, 1931.

8. **Derselbe:** Ueber die histologischen und klinischen Erscheinungen bei akuten, lokalen Capillarkreislaufstörungen am Auge. v. Gräfes Archiv f. Ophth. Bd. 127, S. 489, 1931.

9. **Derselbe:** Ueber den Flüssigkeitswechsel im Auge bei experimenteller Aenderung der Blutzusammensetzung. 49. Ber. d. ophth. Ges. in Heidelberg, S. 319, 1932.

10. **Derselbe:** Ueber die drucksenkenden Faktoren bei der sog. osmotischen Hypotonie. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 89, S. 145, 1932.

11. **Erdmann, P.:** Ueber die Wirkung fortgesetzter subkonjunktivaler Injektionen von Nebennierenpräparaten beim Kaninchen und ihre therapeutische Verwendung beim Menschen. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 32, S. 216, 1914.

— Weitere Erfahrungen mit den von mir angegebenen subkonjunktivalen Injektionen von Nebennierenpräparaten bei Augenkrankheiten, speziell beim Glaukom. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 74, S. 413, 1925.

12. **Thiel, R.:** Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Einfluß des Adrenalins auf den Augendruck beim Glaukom. Arch. f. Augenheilk. Bd. 96, S. 34, 1925.

— Zur medikamentösen Behandlung des Glaukoms. Berliner Fortbildungskurs für Augenärzte, S. 66. Berlin 1925.

Lebenslauf.

Wurde am 3. November 1906 als Sohn des Kaufmanns Georg Schaper und dessen Ehefrau Luise Schaper in Hillentrup i. L. geboren. Nach 4jährigem Besuch der Volksschule in Hillentrup siedelte ich auf das Gymnasium in Lemgo über. Daselbst legte ich auch meine Reifeprüfung ab. Ich studierte Medizin an den Universitäten Berlin und Münster. Das ärztliche Vorexamen und das medizinische Staatsexamen bestand ich an der Universität Münster.